

(18) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-152227

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月8日

(51) IntCl<sup>4</sup>  
A 61 K 31/215  
9/14識別記号  
6 0 1F I  
A 61 K 31/215  
9/146 0 1  
L

審査請求 有 請求項の数 4 O L (全 3 頁)

(21) 出願番号 特願平10-264722

(22) 出願日 平成10年(1998) 9月18日

(31) 優先権主張番号 2 2 1 4 8 9 5

(32) 優先日 1997年 9月19日

(33) 優先権主張国 カナダ (CA)

(71) 出願人 598127963

バーナード チャールズ シャーマン  
カナダ国, エム2エル 2ケー1, オンタ  
リオ, ウィロウデール, オールド コロニ  
ー ロード 50(72) 発明者 バーナード チャールズ シャーマン  
カナダ国, エム2エル 2ケー1, オンタ  
リオ, ウィロウデール, オールド コロニ  
ー ロード 50

(74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外4名)

(54) 【発明の名称】 フェノフィブレートを含んで成る改良された薬理組成物

(57) 【要約】

【課題】 本発明は溶解性及び生物有用性の向上したフェノフィブレート含有薬理組成物の提供を課題とする。

【解決手段】 フェノフィブレートの生物有用性はフェノフィブレート中の崩壊剤の固形分散体で構築することにより向上する。かかる固形分散体の製造方法は、フェノフィブレートを融解させ、この溶融物に崩壊剤を配合し、そしてこの混合物を再固化させることを含んで成る。

(2)

特開平11-152227

1

2

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 フェノフィブレート中の崩壊剤の固形分散体を含んで成る固形薬理組成物。

【請求項2】 前記崩壊剤がクロスカルメロースナトリウム(croscarmellose sodium)、グリコール酸ナトリウムデンブレン(sodium starch glycolate)及びクロスボドンより選ばれる、請求項1記載の薬理組成物。

【請求項3】 請求項1又は2記載の組成物の製造方法であって、フェノフィブレートを融解し、この溶融フェノフィブレートに前記崩壊剤を配合し、そしてその混合物を固化させる工程を含んで成る方法。

【請求項4】 得られる固形物を顆粒へと粉碎し、そして更にかかる顆粒をカプセル又は錠剤へと加工する工程を含んで成る、請求項3記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は溶解性及び生物有用性の向上したフェノフィブレートを含んで成る経口投与用の薬理組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 フェノフィブレートは水に事実上不溶性である。このことはフェノフィブレートが水性媒質(胃腸液を含む)の中で遅い溶解速度を示す原因となり、それは経口摂取後の不適正な生物有用度(全身循環系への吸収)を供する。

【0003】 最大生物有用度を発揮するであろうフェノフィブレートを含んで成る組成物を作るには、この組成物に、薬剤が胃腸液に溶けるように薬剤の溶解速度を早める性質を組み込む必要がある。

【0004】 水に低い溶解度を有する薬剤の溶解速度を早めるいく通りの方法が従来技術において公知である。

【0005】 一の手法は超微粉碎化である。この手法においては、薬剤を微粒子、典型的にはわずか数ミクロンの平均直径を有する微粒子へと微粉碎する。第二の手法は組成物の中に界面活性剤を含ませることにある。

【0006】 薬剤フェノフィブレートに関し、超微粉碎のみ又は界面活性剤のみの使用では最大の生物有用度を達成できない。米国特許第4,895,726号はフェノフィブレートの溶解速度及び生物有用性はフェノフィブレートの同時超微粉碎化により最大となりうることを開示している。この方法においては、フェノフィブレートをまず界面活性剤と混合し、次いでこの混合物を超微粉する。

【0007】 米国特許第4,895,726号の発明に従って作られた組成物はカナダ国において商標Lipid Microで販売されている。マイクロ組成物及び界面活性剤の利用の必要性はフェノフィブレート含有カプセルのコストを高くする。

## 【0008】

【発明が解決しようとする課題】 従来技術の限界の観点において、本発明の目的は超微粉碎を必要とすることなく、且つ界面活性剤の利用を必要とすることなく、フェノフィブレートの生物有用度を最大とすることにある。

## 【0009】

【課題を解決するための手段】 フェノフィブレートの溶解速度及び生物有用度はフェノフィブレートの中に崩壊剤の固形分散体を構築することにより実質的に改良されることが見い出された。この固形分散体はフェノフィブレートを加熱して融解させ、崩壊剤をこの溶融フェノフィブレートの中に配合し、次いでこの混合物を冷却して固化させることにより作られうる。

【0010】 フェノフィブレートは約80℃の融点を有し、そして分解することなく融解しうる。

【0011】 崩壊剤は親水性であり、且つ水の吸収により膨潤する物質と理解されるであろう。崩壊剤は薬理錠剤及びカプセルの中で賦形剤(不活性成分)として利用され、錠剤又はカプセルが服用されるとき、この崩壊剤は錠剤又はカプセルが胃腸液を吸収するようにし、その結果膨潤且つ崩壊させ、活性薬剤が溶解及び吸収されるように放出させるものである。

【0012】 最も一般的に利用されている崩壊剤はデンブレンである。

【0013】 非常に高い吸水能を有し、且つ膨潤する崩壊剤は「超崩壊剤」として知られ、それにはクロスカルメロースナトリウム、グリコール酸ナトリウムデンブレン及びクロスボドンが挙げられる。

【0014】 前述の通り、フェノフィブレート中に分散された崩壊剤を含んで成る固形分散体はフェノフィブレートを融解させ、崩壊剤を溶融フェノフィブレートに配合し、次いでこの混合物を冷却して固化させることにより作られうる。この固形物を次に錠剤又はカプセルへと更に加工するために顆粒へと粉碎してよい。

【0015】 崩壊剤を溶融状態のフェノフィブレート中に混合することで達成される非常に均質な混合を理由に、粉碎した固形分散体の各顆粒又は粒子はフェノフィブレートと崩壊剤とのほぼ均質な混合物が得られるであろう。

【0016】 当該固形分散体はそれ故固形状のフェノフィブレートと崩壊剤とを単に物理的に混合することによって達成される混合物とは本質的に相違し、その理由は物理的な混合物においては各粒子は純粋なフェノフィブレート又は純粋な崩壊剤のいずれかのままであり続けるからである。

【0017】 本発明の範囲に属する固形分散体を構築する方法において、フェノフィブレート及び崩壊剤以外の成分を溶融配合物の中に含ませ、それ故当該固形分散体に組込むことができることが理解されるであろう。かかるその他の成分には、例えば界面活性剤、希釈剤を担

(3)

特開平11-152227

3

4

う、又はその他の目的のための水溶性又は水不溶性成分を含むうる。

【0018】他方、その他の成分を固形分散体の顆粒と混合し、そしてそのようにして得られた混合物を錠剤又はカプセルへと更に加工してよい。

【0019】本発明を以下の限定を意図しない実施例により更に説明する。

【0020】

【実施例】4800gのフェノフィブレートがステンレススチール製ポットに入れ、フェノフィブレートが融解するまでそれをゆっくりと加熱した。次に1200gのクロスカメロースナトリウムをその溶融フェノフィブレートに配合し、そしてその混合物をトレーに注ぎ、そして冷却及び固化させて固形分散体を形成させた。

【0021】この固形物をトレーから取り出し、そして#10スクリーンを介して粉碎して顆粒にした。

【0022】5kgの得られる顆粒を次に下記の通りにそ\*

\* の他の成分と混合した：

固形分散体顆粒	5.5kg
ラクトース水和物	2.84kg
ステアリン酸	0.14kg
コロイド状二酸化珪素	0.02kg
	8.00kg

【0023】次にこの混合物を2ピースハードゼラチンカプセルの中に、カプセル当り400mgの正味充填重量で充填した。かくして各カプセルは250mgの固形分散体を含み、それは200mgのフェノフィブレートを含んで成る。

【0024】これら各カプセルに関し、溶解速度及び生物有用性は200mgの同時超微粉碎フェノフィブレート及び界面活性剤を含む商業的に入手できるLipid I Microカプセルのそれと同等であった。

#### 【手続補正書】

【提出日】平成11年1月4日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正内容】

【0022】5kgの得られる顆粒を次に下記の通りにそ

の他の成分と混合した：

固形分散体顆粒	5.0kg
ラクトース水和物	2.84kg
ステアリン酸	0.14kg
コロイド状二酸化珪素	0.02kg
	8.00kg